****

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**Baclofene DOC**

Baclofene

25 mg compresse

**Doc Generici S.r.l.**

**Numero di AIC: 048166**

****

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per BACLOFENE DOC. Esso spiega come BACLOFENE DOC è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare BACLOFENE DOC.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di BACLOFENE DOC i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È BACLOFENE DOC E A COSA SERVE?**

BACLOFENE DOC è un medicinale contenente il principio attivo baclofene ed è disponibile come compresse contenenti ciascuna 25 mg di principio attivo.

BACLOFENE DOC è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, LIORESAL, già autorizzato in Italia.

BACLOFENE DOC contiene il principio attivo baclofene che appartiene alla classe dei medicinali conosciuti come “miorilassanti ad azione centrale”. Il baclofene agisce rilassando i muscoli.

Negli adulti BACLOFENE DOC è indicato per il trattamento di manifestazioni caratterizzate dall’aumento del tono e della contrazione dei muscoli (ipertonia spastica):

* nella sclerosi multipla
* nelle malattie del midollo spinale di origine infettiva, degenerativa, traumatica, tumorale, ignota ad esempio:
  + paralisi spinale spastica
  + sclerosi laterale amiotrofica
  + siringomielia
  + mielite trasversa
  + paraplegia o paraparesi traumatica
  + stati di compressione del midollo
* in seguito a danni al cervello, in particolare in caso di:
  + malattia avvenuta in età pediatrica (encefalopatia infantile)
  + malattie dei vasi sanguigni del cervello (vasculopatia cerebrale)
  + malattie del cervello dovute a tumori o degenerazione.

In bambini e adolescenti (da 0 a 18 anni di età) BACLOFENE DOC è indicato per il trattamento dei sintomi dell’aumento del tono dei muscoli e della contrazione dei muscoli (ipertonia spastica):

* in seguito a danni al cervello, in particolare in caso di:
  + paralisi cerebrale infantile
  + ictus o attacco ischemico transitorio
  + malattie del cervello dovute a tumori o degenerazione
* nelle malattie del midollo spinale di origine infettiva, degenerativa, traumatica, tumorale, ignota ad esempio:
  + sclerosi multipla
  + paralisi spinale spastica
  + sclerosi laterale amiotrofica
  + siringomielia
  + mielite trasversa
  + paraplegia o paraparesi traumatica
  + stati di compressione del midollo.

Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di BACLOFENE DOC.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO BACLOFENE DOC?**

BACLOFENE DOC può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico utilizzabile una sola volta (ricetta non ripetibile).

Le compresse devono essere assunte durante i pasti con un po’ di liquido.

Attraverso la linea di frattura a croce, la compressa può essere divisa in due dosi uguali. L’ulteriore suddivisione in quattro parti serve solo per agevolarne la rottura al fine d’ingerire la compressa più facilmente, e non per dividerla in quattro dosi uguali.

Negli adulti la dose totale giornaliera deve essere suddivisa preferibilmente in tre somministrazioni. La dose ottimale è generalmente compresa tra 30 e 80 mg al giorno, fino a 100 - 120 mg in pazienti ospedalizzati accuratamente sorvegliati.

La dose totale giornaliera massima nei bambini di età inferiore agli 8 anni è 40 mg al giorno e nei bambini di età superiore a 8 anni è di 60 mg al giorno.

Nei bambini e negli adolescenti (da 0 a 18 anni di età) la dose giornaliera abituale per la terapia di mantenimento è compresa tra 0,75 e 2 mg/Kg di peso corporeo.

Per maggiori informazioni riguardo la posologia raccomandata, la via e la modalità di somministrazione e la durata del trattamento con BACLOFENE DOC si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>) o contattare il medico o il farmacista.

**3) COME FUNZIONA BACLOFENE DOC?**

BACLOFENE DOC, il cui codice ATC è M03BX01, contiene il principio attivo baclofene un antispastico molto efficace; il baclofene appartiene ad un gruppo di medicinali conosciuti come “miorilassanti ad azione centrale” che agiscono rilassando i muscoli.

**4) COME È STATO STUDIATO BACLOFENE DOC?**

Poiché BACLOFENE DOC compresse è un medicinale generico è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento LIORESAL. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI BACLOFENE DOC?**

BACLOFENE DOC è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

I più comuni effetti indesiderati riscontrati con BACLOFENE DOC sono sedazione, sonnolenza e nausea.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con BACLOFENE DOC si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ BACLOFENE DOC È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 17-19 marzo 2021, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di BACLOFENE DOC sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (A, Determina n. 1083/2021 del 21 settembre 2021 - GU Serie generale - n. 236 del 2 ottobre 2021).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI BACLOFENE DOC?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a BACLOFENE DOC.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A BACLOFENE DOC**

Il **21 settembre 2021** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di BACLOFENE DOC.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con BACLOFENE DOC si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 29/11/2021.



**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale BACLOFENE DOC il 21 settembre 2021.

BACLOFENE DOC può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico utilizzabile una sola volta (ricetta non ripetibile).

La domanda della Ditta Titolare per la richiesta dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) del medicinale BACLOFENE DOC è stata presentata ai sensi dell’art. 10.1 della Direttiva 2001/83/EU s.m.i..

BACLOFENE DOC, il cui codice ATC è M03BX01, contiene il principio attivo baclofene un antispastico molto efficace; il baclofene, infatti, deprime il riflesso di trasmissione monosinaptico e polisinaptico nel midollo spinale probabilmente stimolando i recettori GABA-B, che inibiscono il rilascio degli aminoacidi eccitatori, glutammato e aspartato.

BACLOFENE DOC è disponibile in compresse contenenti ciascuna 25 mg di principio attivo. BACLOFENE DOC è utilizzato per le seguenti indicazioni terapeutiche:

*Adulti*

Ipertonia spastica della muscolatura striata in corso di sclerosi a placche.

Ipertonia muscolare spastica nelle malattie del midollo spinale ad eziologia infettiva, degenerativa, traumatica, neoplastica o ignota: per esempio, paralisi spinale spastica, sclerosi laterale amiotrofica, siringomielia, mielite trasversa, paraplegia o paraparesi traumatica, stati di compressione del midollo.

Ipertonia muscolare spastica di origine cerebrale, specialmente in caso di encefalopatia infantile come pure a seguito di vasculopatia cerebrale o in corso di affezioni cerebrali di natura neoplastica o degenerativa.

*Popolazione pediatrica (0-18 anni)*

BACLOFENE DOC è indicato per il trattamento sintomatico della spasticità di origine cerebrale in pazienti da 0 a < 18 anni di età, specialmente nei casi dovuti a paralisi cerebrale infantile così come a seguito di accidenti cerebrovascolari o se in presenza di patologia cerebrale neoplastica o degenerativa.

BACLOFENE DOC è anche indicato per il trattamento sintomatico di spasmi muscolari che si verificano in malattie del midollo spinale di origine infettiva, degenerativa, traumatica, neoplastica o non nota come sclerosi multipla, paralisi spinale spastica, sclerosi laterale amiotrofica, siringomielia, mielite trasversa, paraplegia traumatica o paraparesi e compressione del midollo spinale.

La richiesta di AIC delle compresse è supportata da uno studio di bioequivalenza, condotto a stomaco pieno, che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test BACLOFENE DOC 25 mg compresse con quelli del medicinale di riferimento Lioresal nello stesso dosaggio e forma farmaceutica. Gli studi di bioequivalenza sono stati condotti in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice – GCP.

Poiché BACLOFENE DOC contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento LIORESAL è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatore competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. È stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

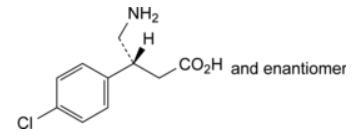
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto BACLOFENE DOC contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO**

Nome chimico: (3RS)-4-Amino-3-(4-chlorophenyl)butanoic acid.

Struttura:



Formula molecolare: C10H12ClNO2

Peso molecolare: 213,7 g/mol

CAS: [1134-47-0]

Aspetto: Polvere bianca o quasi bianca.

Solubilità: Poco solubile in acqua, poco solubile in metanolo e in etanolo al 96%, praticamente insolubile in acetone, insolubile in cloroformio, si dissolve in acidi minerali diluiti e in soluzioni diluite di idrossidi alcalini.

Polimorfismo: baclofene mostra polimorfismo.

Il principio attivo baclofene è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato ai produttori proposti il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

BACLOFENE DOC è disponibile in compresse contenenti 25 mg di baclofene. Gli eccipienti sono: Cellulosa microcristallina, amido di mais, povidone, magnesio stearato.

Tutti gli eccipienti sono conformi alle relative monografie di Farmacopea Europea. Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e il relativo *flow-chart*.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

BACLOFENE DOC è disponibile in una confezione da 50 compresse in blister PVC/Alluminio.

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità per il prodotto integro pari a 3 anni senza nessuna condizione particolare di conservazione.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di BACLOFENE DOC è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di BACLOFENE DOC dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto BACLOFENE DOC contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento LIORESAL è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

BACLOFENE DOC è utilizzato per le seguenti indicazioni terapeutiche:

*Adulti*

Ipertonia spastica della muscolatura striata in corso di sclerosi a placche.

Ipertonia muscolare spastica nelle malattie del midollo spinale ad eziologia infettiva, degenerativa, traumatica, neoplastica o ignota: per esempio, paralisi spinale spastica, sclerosi laterale amiotrofica, siringomielia, mielite trasversa, paraplegia o paraparesi traumatica, stati di compressione del midollo.

Ipertonia muscolare spastica di origine cerebrale, specialmente in caso di encefalopatia infantile come pure a seguito di vasculopatia cerebrale o in corso di affezioni cerebrali di natura neoplastica o degenerativa.

*Popolazione pediatrica (0-18 anni)*

BACLOFENE DOC è indicato per il trattamento sintomatico della spasticità di origine cerebrale in pazienti da 0 a < 18 anni di età, specialmente nei casi dovuti a paralisi cerebrale infantile così come a seguito di accidenti cerebrovascolari o se in presenza di patologia cerebrale neoplastica o degenerativa.

BACLOFENE DOC è anche indicato per il trattamento sintomatico di spasmi muscolari che si verificano in malattie del midollo spinale di origine infettiva, degenerativa, traumatica, neoplastica o non nota come sclerosi multipla, paralisi spinale spastica, sclerosi laterale amiotrofica, siringomielia, mielite trasversa, paraplegia traumatica o paraparesi e compressione del midollo spinale.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di baclofene è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di baclofene è ben conosciuta. Con l’eccezione degli studi di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto BACLOFENE DOC contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale LIORESAL autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di BACLOFENE DOC 25 mg compresse e quelli del medicinale di riferimento Lioresal 25mg compresse.

Lo studio è caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP.

Sono stati forniti certificati analitici per il medicinale test e il medicinale di riferimento.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, 2- sequenze, crossover condotto su 24 volontari sani con somministrazione a stomaco pieno. Il medicinale è stato somministrato con acqua presso il centro clinico “Lotus Labs Pvt. Ltd” a Bangalore, in India a febbraio 2018. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 24 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di baclofene sono stati determinati mediante un metodo analitico LC/MS/MS opportunamente convalidato.

Per BACLOFENE DOC sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t, AUC0-∞, tmax, t½, Kel e AUC estrapolata, sia per l’enantiomero R- che per S-baclofene. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax e AUC0-t, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

24 volontari sani sono stati arruolati nello studio e tutti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio non si sono manifestati eventi avversi.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***R-baclofene*** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 104.44 | 101.82-107.13 |
| **AUC0-∞** | 104.87 | 102.17-107.65 |
| **Cmax** | 100.88 | 93.05-109.37 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***S-baclofene*** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 106.07 | 102.50-109.77 |
| **AUC0-∞** | 106.51 | 102.82-110.33 |
| **Cmax** | 101.64 | 95.17-108.55 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di BACLOFENE DOC è ben conosciuto.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di BACLOFENE DOC.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Sovradosaggio (inclusa depressione del SNC)  Sindrome da astinenza |
| Rischi potenziali importanti | Ulteriore diminuzione della pressione arteriosa con l'uso concomitante di antipertensivi. |
| Informazioni mancanti | Uso in donne in gravidanza e durante l’allattamento  Uso nei bambini di età inferiore a 4 anni |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto per BACLOFENE DOC non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di BACLOFENE DOC sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di BACLOFENE DOC è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di BACLOFENE DOC è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che BACLOFENE DOC 25mg compresse e il medicinale di riferimento Lioresal 25mg compresse sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).